Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau (Direktor: Geh. Rat Jadassohn)

Gelingt es bei Meerschweinchen mit Gemischen aus alkoholischen Extrakten arteigener Organe und Schweineserum positive Seroreaktionen sowie anaphylaktische Lipoid-Antikörper zu erzeugen?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Lydia Henning
approb. Aerztin

Jena
Gustav Fischer
1928

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548228_0065

Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau (Direktor:
Geh. Rat Jadassohn)

Gelingt es bei Meerschweinchen mit Gemischen aus alkoholischen Extrakten arteigener Organe und Schweineserum positive Seroreaktionen sowie anaphylaktische Lipoid-Antikörper zu erzeugen?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Lydia Henning
approb. Aerztin

Jena
Gustav Fischer
1928

Gedruckt mit Genehmigung
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Frei.
II. Berichterstatter: Geh. Rat Prof. Dr. Jadassohn.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
Bd. 55. 1928.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

I. Teil.

Versuche zur Erzeugung positiver Wassermannscher Reaktionen bei Meerschweinchen nach der Technik von Sachs, Klopstock und Weil.

Landsteiner und Simms haben in Arbeiten aus dem Rockefeller-Institut gezeigt, daß alkoholische Extrakte aus heterogenetischen Organen durch Mischung mit Schweineserum die Befähigung erlangen, im Kaninchenorganismus die Bildung heterogenetischer Antikörper auszulösen, während sie bekanntlich für sich allein trotz ihrer im Reagenzglas nachweisbaren antigenen Eigenschaften dazu nicht imstande sind.

Sachs, Klopstock und Weil (19) haben die Landsteinersche Methodik für die experimentelle Bearbeitung der Frage nach dem Wesen der Wassermannschen und verwandten Reaktionen benutzt. Sie spritzten einer Anzahl Kaninchen Gemische von alkoholischen Extrakten arteigener Organe mit Schweineserum ein und bekamen danach stark positive Reaktionen, während diese nach isolierter Verwendung der Einzelbestandteile negativ blieben. Die Autoren zogen aus ihren Befunden die bedeutsame Parallele, daß, älteren Theorien entsprechend (E. Weil und Braun, A. v. Wassermann), auch die beim syphilitischen Krankheitsprozeß auftretende Blutveränderung eine Antikörperbildung gegen körpereigene Lipoide sei, die unter dem Einfluß der Syphilis disponibel würden.

Die experimentellen Resultate von Sachs, Klopstock und Weil am Kaninchen sind inzwischen von verschiedenen Seiten bestätigt worden. Auch wir haben im Verlauf einiger zu anderen Zwecken vorgenommener und daher in der Methodik von den Autoren abweichender Untersuchungsreihen Befunde erhoben, die auf eine Bestätigung hinauslaufen. Wir haben nämlich einige Kaninchen mehrfach mit Gemischen aus alkoholischem Rindernierenextrakt und Schweine-

serum intravenös behandelt und danach ebenfalls eine positive Wassermannsche Reaktion, Sachs-Georgi-Reaktion usw. auftreten sehen, während Schweineserum allein diese Veränderung nicht hervorrief. Die Extraktkontrolle hatten wir in diesem Falle unterlassen, da sie im Rahmen der ursprünglich geplanten Untersuchungen nicht notwendig erschien.

Tabelle I.

3 Kaninchen wurden 13mal in Abständen von je 3 Tagen mit einem Gemisch von alkoholischem Rindernierenextrakt + inaktiviertem Schweineserum in den Dosen nach Sachs, Klopstock und Weil behandelt; 2 Kaninchen mit Schweineserum allein. Das Ergebnis der serologischen Untersuchungen am Schluß der Behandlung war folgendes:

	Kan. 14 (Extrakt + Schweineserum)	Kan. 15 (Extrakt + Schweineserum)	Kan. 7 (Schweineserum)	Kan. 12 (Schweineserum)
WaR.	+	+	0	0
S.-G.R.	+?	+	0	0
M.T.R.	+	+	0	0
D.M.	+	+	0	0

Zeichenerklärung: + entspricht der sonst üblichen Bezeichnung ++++
+? „ „ „ „ „ ++

So geeignet das Kaninchen für solche Versuche in seiner Eigenschaft als guter Antikörperbildner erscheint, so unterscheidet es sich doch andrerseits durch seine Neigung zur „spontanen" positiven Wassermannschen Reaktion erheblich vom Menschen, dem ja die Hauptschlüse der Autoren gelten. Sachs, Klopstock und Weil haben diesem Umstand dadurch Rechnung getragen, daß sie bei ihren sämtlichen Tieren schon vor Einstellung in den Versuch Blutuntersuchungen vornahmen, daß sie ferner stets mehrere Untersuchungsmethoden nebeneinander anwandten (Wassermannsche Reaktion, Sachs-Georgi-Reaktion, Meinicke-Trübungsreaktion) und in zweifelhaften Fällen zur Eliminierung unspezifischer Wassermannscher Reaktion auch noch das Salzsäureverfahren von Sachs und F. Georgi heranzogen.

Immerhin erschien es doch erwünscht, die Methode von Sachs, Klopstock und Weil auch an Lebewesen zu prüfen, bei denen solche unspezifischen Reaktionen von vornherein nicht in Betracht kamen, um festzustellen, ob sich auch bei ihnen auf diesem Wege eine positive Wassermannsche Reaktion erzeugen ließ, und um dadurch für die Schlüsse der Autoren womöglich eine breitere experimentelle Basis zu schaffen.

Infolgedessen haben schon eine Reihe von Autoren analoge Untersuchungen an Menschen selbst vorgenommen. Doch ist es

dabei in den meisten Fällen bisher nicht gelungen, das gewünschte Ziel einwandsfrei zu erreichen.

So haben Hecht und Schubert eine Anzahl von Personen mit Gemischen von Menschennieren- oder -herzextrakten und aktivem Schweineserum behandelt. Sie spritzten 9 Patienten 8 Wochen lang, zuerst jeden 2., später jeden 4. Tag intramuskulär mit diesen Gemischen. Die empfindlicheren Reaktionen (Hecht, Meinicke-Trübungsreaktion) gaben teilweise, mitunter auch starke Hemmungen, meist 3—4 Wochen nach der Behandlung. Martin spritzte 20 Patienten intramuskulär mit einem Extrakt aus mehreren menschlichen Organen in Verbindung teils mit Schweine- teils mit Pferdeserum. Bei den mit Schweineserum behandelten war in einem Falle die Meinicke-Mikroreaktion vorübergehend positiv und in einem zweiten Falle einmal die Wassermannsche Reaktion schwach positiv, sonst aber sämtliche Befunde negativ. Ferner haben Frei und Grünmandel im Hinblick auf die vielfach behauptete unspezifische Wassermannsche Reaktion während der Geburt gleichsinnige Versuche mit alkoholischen Extrakten aus menschlicher Plazenta und Schweineserum mit negativem Resultat ausgeführt. In jüngster Zeit hat auch Förtig über negative Resultate berichtet. Dagegen soll Cuccia wie Sachs, Klopstock und Weil angeben, bei ähnlichem Vorgehen anscheinend positive Ergebnisse erzielt haben.

Gegen diese Untersuchungen am Menschen erhoben Sachs, Klopstock und Weil den Einwand, daß sie im allgemeinen sowohl in Stärke der Antigendosierung wie auch in der Art der Antigenzufuhr (nicht intravenös) von ihrer am Kaninchen bewährten Methodik abgewichen sind.

Nun haben zwar Frei und Grünmandel (5) bei einigen der von ihnen behandelten Kinder gleich hohe Dosen wie Sachs, Klopstock und Weil verabreicht, doch haben auch sie, um alle Behandlungsschäden zu vermeiden, von intravenösen Injektionen Abstand genommen. So blieb nur die Möglichkeit, die Untersuchungen an Tieren mit an sich konstant negativer Wassermannscher Reaktion auszuführen. Diesen Weg habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Frei beschritten.

Die Auswahl an solchen Tieren ist der Literatur zufolge leider sehr beschränkt. So hat U. Friedemann bei Hammel-, Ziegen-, Hunde- und Kaninchenserum positive Reaktionen erhalten, während Rinder-, Meerschweinchen-, Schweine- und Gänseserum negativ reagierte. Nach Manwaring können auch Rind und Pferd (in aktivem Zustand) positive Resultate geben; ebenso nach Konitzer (12), der auch bei Schweinen, Katze, Ente und Huhn keine einwandfreien Resultate erhalten hat. Ferner berichtet Bruck (1) über positive Seroreaktionen beim Affen. Dagegen haben beim Hunde Henry und Leblois (8) in 43 Fällen so gut wie niemals positive Befunde erhoben. Somit kämen von den

gebräuchlichen Laboratoriumstieren in erster Reihe Hunde und Meerschweinchen in Betracht, da Mäuse und Ratten schon ihrer geringen Körpergröße wegen für solche Versuche wenig geeignet erscheinen. Außerdem haben Ratten bei einigen eigenen orientierenden Versuchen nur in 2 Fällen einen negativen, dagegen in zwei weiteren eine zweifelhafte Wassermann- bei negativer Meinicke-Trübungsreaktion gegeben.

In der Wahl zwischen Meerschweinchen und Hunden haben wir es aus praktischen Gründen vorgezogen, mit ersteren zu arbeiten.

Bevor wir an die Hauptversuche herangingen, haben wir, um uns ein eigenes Urteil über den Ausfall der Blutreaktionen bei Meerschweinchen zu bilden, selbst noch bei einer Serie von 10 Tieren die Wassermann-, Sachs-Georgi- und Meinicke-Trübungsreaktion vorgenommen und haben dabei niemals ein positives Resultat beobachtet.

Ob sich das Meerschweinchen seinen übrigen Eigenschaften nach für derartige Untersuchungen eignet, könnte zunächst zweifelhaft erscheinen. Erstens bildet es ja im allgemeinen in vitro nachweisbare Antikörper nur schwer; doch kann man aus solchen allgemeinen Erfahrungen noch keine sicheren Schlüsse auf bisher unbearbeitete Einzelgebiete ziehen. Dazu kommt noch, daß es bereits früher einmal gelungen ist, bei diesen Tieren positive Wassermannsche Reaktionen zu erzielen und zwar durch Injektion wässriger Extrakte aus menschlichen Organen (Nakano). Zweitens bestehen gegen die Verwendung des Meerschweinchens auch in technischer Hinsicht Bedenken, insofern, als die für die Versuche erforderlichen häufigen Injektionen in die Blutbahn Schwierigkeiten bereiten. So hat A. Klopstock, wie es scheint, entsprechende Versuche, die er mit artfremdem Lipoid am Meerschweinchen begonnen hatte, aus diesem Grunde nicht lange genug durchführen können (siehe S. 176). Doch haben wir uns dadurch geholfen, daß wir etwas größere Tiere verwandten und an Stelle intravenöser Einspritzungen inkardiale Injektionen vornahmen. Wir haben auf diese Weise unsere sämtlichen Versuchstiere über 20 Tage hintereinander Tag für Tag behandelt, ohne einen Gesamtverlust von mehr als 10 Proz. an Verblutung zu haben.

In den Versuch wurden 30 Meerschweinchen im Gewicht von 320—470 g eingestellt. Vor Beginn der Injektionen prüften wir bei sämtlichen Tieren in dem durch Herzpunktion gewonnenen Blut die Seroreaktionen und fanden dabei stets sowohl Wassermann-, wie Sachs-Georgi-, wie Meinicke-Trübungs-Reaktion negativ. Den ersten Angaben von Sachs, Klopstock und Weil entsprechend, behandelten wir die Tiere mit alkoholischen Extrakten aus arteigenen Nieren und Schweineserum und führten bei ihnen tägliche,

und zwar, wie gesagt, intrakardiale Injektionen an 23 aufeinanderfolgenden Tagen aus. Auch in der Höhe der Dosen richteten wir uns nach den genannten Autoren. Im einzelnen sind wir dabei folgendermaßen vorgegangen:

Wir verwandten a) alkoholischen Meerschweinchen-Nierenextrakt; die Nieren gesunder, durch Entbluten getöteter Tiere wurden im Mörser zerrieben, durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig von Blut gereinigt und mit 96proz. Alkohol übergossen (1 Gewichtsteil Feuchtorgan auf 5 Volumenteile Alkohol), 4—5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, darauf durch Papierfilter filtriert; täglich wurde die erforderliche Portion im Wasserbade (56°) verdampft, und mit physiologischer Kochsalzlösung bis ¼ über das Ausgangsvolumen aufgefüllt.

b) Inaktiviertes Schweineserum, 1:10 verdünnt.

c) Ein Gemisch aus alkoholischem Meerschweinchennierenextrakt und Schweineserum (der Rückstand von 12 ccm Extrakt wurde in 15 ccm 10fach verdünnten, inaktivierten Schweineserums aufgenommen. Dieses Gemisch blieb 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen).

Mit diesen Substanzen wurden folgende Gruppen 23 Tage hindurch täglich intrakardial gespritzt:

I. 8 Tiere erhielten Meerschweinchen-Nierenextrakt allein,

II. 8 Tiere Schweineserum allein,

III. 14 Tiere das Gemisch aus Extrakt und Serum;

und zwar gaben wir beim Extrakt Tagesdosen von 0,16 ccm und beim Serum solche von 0,2 ccm einer 10fachen Verdünnung pro Tier.

Unter Abrechnung der während der Behandlung an Stallseuche, Darmkatarrhen und Verblutungen eingegangenen Tiere blieben nach Beendigung der Versuche übrig: Aus Gruppe I 7, aus Gruppe II 3 und aus Gruppe III 8 Tiere.

Blutuntersuchungen (Wassermann-Reaktion, Sachs-Georgi-Reaktion, Meinicke-Trübungsreaktion) wurden am 7., 16. und am 23. Behandlungstage, sowie 3 und 24 Tage nach Abschluß der Behandlung vorgenommen. Ueber die Resultate geben die beigefügten Tabellen Auskunft.

Das Gesamtresultat dieser Versuchsreihe läßt sich demnach dahin zusammenfassen, daß es trotz genauer Einhaltung der Versuchsanordnung von Sachs, Klopstock und Weil nicht gelungen ist, die von den Autoren beim Kaninchen erzielten Ergebnisse auf das Meerschweinchen zu übertragen, d. h. bei diesen Tieren mit einem Gemisch aus alkoholischem Meerschweinchennierenextrakt und Schweineserum positive Seroreaktionen zu erzeugen. Die beiden einzelnen schwachpositiven Resultate, die im Wassermann bei je einem mit Lipoid

Tabelle II.

	Gruppe I mit Schweineserum vorbehandelt 8 Tiere	Gruppe II m. Meerschweinchennierenextrakt vorbehandelt 8 Tiere	Gruppe III m. Meerschweinchennierenextrakt + Schweineserum vorbehandelt 14 Tiere
7. Tage der Behandlung	2 Tiere geprüft WaR. S.-G.R. M.T.R. negativ	2 Tiere geprüft negativ	4 Tiere geprüft negativ
16. Tag der Behandlung	dgl.	dgl.	dgl.
23. Tag der Behandlung	4 Tiere geprüft WaR. 1 Tier schw. pos S.-G.R. alle Tiere M.T.R. negativ	7 Tiere geprüft 1 Tier schw, positiv alle Tiere negativ	10 Tiere geprüft negativ
3 Tage nach Abschluß der Behandlung	3 Tiere geprüft WaR. 1 Tier schw. pos. S.-G.R. alle Tiere M.T.R. negativ	7 Tiere geprüft 1 Tier schw. positiv alle Tiere negativ	8 Tiere geprüft WaR. S.-G.R. M.T.R. negativ
24 Tage nach Abschluß der Behandlung	3 Tiere gepfrüft WaR. 1 Tier schw. pos, S.G.R. alle Tiere M.T.R. negativ	7 Tiere geprüft 1 Tier schw. positiv alle Tiere negativ	8 Tiere geprüft negativ

sowie mit Schweineserum allein vorbehandelten Tier aufgetreten sind, besagen natürlich in dieser Richtung garnichts.

Man darf auf Grund unserer negativen Ergebnisse nicht ohne weiteres die Möglichkeit ablehnen, daß sich die am Kaninchen erhobenen Befunde von Sachs, Klopstock und Weil verallgemeinern lassen. Man könnte sich auch vorstellen, daß nur die Versuchsbedingungen, die beim Kaninchen optimal wirken, wie z. B. die Wahl des Schweineserums zur „Schlepperkomponente", nicht ohne weiteres auf Meerschweinchen passen. Auch im ganzen braucht sich das Meerschweinchen — trotz der positiven Ergebnisse Nakanos mit wässerigen Organextrakten — für solche Untersuchungen nicht zu eignen. Es würde sich daher in Anbetracht der Bedeutung des zur Diskussion stehenden Problems wohl lohnen, die Versuchsbedingungen noch weiter zu modifizieren, z. B. noch andere Tierarten, wie etwa den Hund, der allerdings auch wieder ein schlechter Antikörperbildner ist, zu solchen Untersuchungen heranzuziehen.

II. Teil.

Versuche, bei den nach Sachs, Klopstock und Weil präparierten Meerschweinchen anaphylaktische Reaktionen gegen arteigene Lipoide auszulösen.

Nachdem es Sachs, Klopstock und Weil am Kaninchen gelungen war, Antikörper gegen arteigene Lipoide zu erzeugen[1]), lag es nahe, analoge Versuche auf dem Gebiete der Anaphylaxie zu unternehmen, zumal durch die vor kurzem mitgeteilten Befunde von A. Klopstock die Frage nach den anaphylaktischen Antikörpern gegen Lipoide aufs neue aufgerollt worden ist.

A. Klopstock gibt in seiner ausführlichen Arbeit zunächst einen Ueberblick über die älteren Befunde von Pick und Yamanouchi, K. Meyer u. a. sowie über die sogenannte heterogenetische Anaphylaxie (Amako, Kritschewski,) auf die ich daher nicht mehr einzugehen brauche.

In Vorbereitung seiner Hauptversuche — soweit sie hier in Betracht kommen — arbeitete Klopstock nach einigen Vorversuchen an normalen Tieren zunächst mit Meerschweinchen, die ausschließlich gegen Schweineserum sensibilisiert waren. Spritzte er diesen Lipoid allein ein, so beobachtete er bei den von ihm angewandten Dosen keine Giftwirkung. Injizierte er Serum plus Lipoid, aber beides durch ein kurzes Intervall getrennt, so konstatierte er eine Verstärkung der Serumanaphylaxie durch die Lipoide. Injizierte er dagegen Gemische beider Substanzen, so verhielten sich diese nicht anders als reine Serumverdünnungen, d. h. die Lipoidkomponente kam gar nicht zum Ausdruck.

Im Hauptversuch verwandte er Tiere, die nach dem Kombinationsverfahren mit Gemischen von Schweineserum und Lipoid intraperitoneal, zum Teil auch subkutan sensibilisiert waren. Reinjektionen von Lipoid allein blieb bei diesen Tieren ohne jede Wirkung. Deshalb ging Klopstock zur Reinjektion mit Lipoid-Serumgemischen über. Um die Ueberempfindlichkeit gegen die zur Präparierung benutzte Serumart zu vermeiden, versuchte er zunächst heterologe Seren für die Reinjektionsgemische zu verwerten. Doch kam er damit nicht bzw. nicht ohne weiteres zum Ziel. Deshalb mußte er doch die bereits zur Präparation verwandte Serumart nehmen, wählte aber von dieser eine Dosis, die für sich allein keinen Schock auslöste. Dabei ergab sich, daß durch Zusatz von Lipoid zu einer solchen nicht wirksamen Serummenge ein tödlicher Schock bei der Reinjektion hervorgerufen wurde, während — wie schon oben erwähnt — beim gegen Serum allein sensibilisierten Tier der Zusatz des Lipoids zum Serum auf die Auslösung des Schocks keinen Einfluß hatte. Verminderung der Serummenge im Reinjektionsgemisch setzte dessen Wirksamkeit herab. Deshalb gelang, wenn infolge starker

1) In diesem Zusammenhang sei unter anderem auch an die Versuche von Uhlenhuth u. a. erinnert, gegen art- bzw. individuumeigene Linsensubstanz anaphylaktische Antikörper zu erzeugen (Lit. s. in der kürzlich erschienenen Arbeit von Shibata aus dem Uhlenhuthschen Institut).

Serumüberempfindlichkeit der Tiere nur kleine Serummengen zur Verwendung kommen konnten, die Demonstration der Lipoidanaphylaxie mitunter nicht ohne weiteres. Sondern man mußte solche stark überempfindlichen Tiere erst durch vorherige Desensibilisierung mit kleinen Serummengen für große Dosen zugänglich machen. Darnach ließ sich auch bei ihnen die Lipoidwirkung zur Geltung bringen. Diese Verstärkung der anaphylaktischen Wirkung einer an sich wenig oder gar nicht wirksamen Serumdosis durch Lipoidzusatz faßt Klopstock, gestützt auf die Resultate einiger weiterer Versuche, als Zeichen einer Lipoidanaphylaxie auf.

Außer Klopstock haben in letzter Zeit auch noch Polettini sowie Keller und Dölter über Lipoidanaphylaxie des Meerschweinchens gearbeitet, haben aber nur negative Resultate erzielt. Beim Kaninchen waren die Ergebnisse Polettinis zum Teil positiv.

Zur Lösung der Frage, ob es in analoger Weise gelingt, durch Injektionen arteigenen Lipoids in Gemeinschaft mit Schweineserum anaphylaktische Lipoidantikörper zu erzeugen, benutzten wir das Meerschweinchenmaterial, das aus den im ersten Teil angegebenen Versuchen übriggeblieben war.

Es bot den Vorteil einer sehr gründlichen Sensibilisierung, dafür aber den Nachteil, daß durch Ausfälle im Laufe der Behandlung die Zahl der Versuchstiere stark dezimiert wurde. Unter diesen Verlusten befanden sich übrigens keine, die auf einen während der Behandlung erfolgten Anaphylaxietod hätten zurückgeführt werden können. Nur zweimal haben wir während der Präparierung leichte Krämpfe, die von schneller Erholung gefolgt waren, gesehen; und zwar je einmal nach der 13. und 19. Injektion bei Tieren, die mit Lipoid behandelt wurden, können aber nicht aussagen, ob es sich dabei um ein anaphylaktisches Symptom gehandelt hat.

Mit der Ausführung der Anaphylaxieversuche begannen wir 3½ Wochen nach der letzten Einspritzung. Ehe wir aber unsere präparierten Tiere in Angriff nahmen, stellten wir unmittelbar zuvor, am gleichen Tage, die Wirkung des von uns verwandten Meerschweinchennierenlipoids allein und im Gemisch mit Serum auf normale Meerschweinchen fest (vgl. Tab. III). Dabei ergab sich, daß das 6fache und selbst 12fache der zur Präparation benutzten Lipoiddosen, nämlich 1,0 und 2,0 ccm Extrakt, bei intrakardialer Injektion ohne jede Wirkung auf normale Meerschweinchen war. Erst 3.0 ccm riefen Krämpfe hervor. Auch die Mischung dieser Extraktdosen von 1,0 und 2,0 ccm mit 1 : 40 und selbst 1 : 20 ccm Schweineserum oder ¼ oder ½ ccm Kaninchenserum verursachten keine toxischen Erscheinungen. Dieselbe Mischung war auch wirkungslos bei Normaltieren, bei denen wir,

um sie zu schädigen und dadurch den Versuchstieren anzugleichen, kurz vorher größere Mengen Blut entnommen hatten.

Tabelle III.

Normaltiere.

No.	Gewicht		Erscheinungen
35	390	1,0 ccm Meerschw.-Nier.Extr.	Keine Erscheinungen
39	290	1,0 „ „	
37	350	2,0 „ „	
32	370	2,0 „ „	
40	390	3,0 „ „	Krämpfe
34	350	1,0 ccm Extr. + 1,0 ccm K.Ser.	Gliederzuckungen
33	290	1,0 ccm Extr. + ½ Kan.-Ser.	Keine Erscheinungen
41	350	2,0 ccm Extr. + ¼ Kan.-Ser.	
36	390	1,0 ccm Extr. + $^1/_{40}$ Schw.-Ser.	Keine Erscheinungen
31	290	1,0 ccm Extr. + $^1/_{20}$ Schw.-Ser.	
42	370	2,0 ccm Extr. + $^1/_{40}$ Schw.-Ser.	
43	370	2,0 ccm Extr. + $^1/_{20}$ Schw.-Ser.	
44	350 4 ccm Blut entnommen	2,0 ccm Meerschw.-Nierenextr. + $^1/_{40}$ Schweineserum	Keine Erscheinungen
45	370 5 ccm Blut entnommen	2,0 ccm Meerschw.-Nierenextr. + $^1/_{20}$ Schweineserum	

Wir gingen darauf zur Prüfung derjenigen Tiere über, die mit Schweineserum allein vorbehandelt worden waren, von denen aber leider nur 3 noch am Leben waren (vgl. Tab. IV, Gruppe I). Auch diese vertrugen, wie die Normaltiere, Mischungen von 1,0 und 2,0 ccm Extrakt mit 1 : 40 und 1 : 20 ccm Serum ohne anaphylaktische Veränderungen zu erleiden, waren also offenbar nicht so stark gegen Schweineserum sensibilisiert wie die Tiere, mit denen Klopstock gearbeitet hat. Wir wären gern mit den Serumdosen weiter in die Höhe gegangen, doch reichte, wie ersichtlich, unser Tiermaterial dazu nicht aus.

Bei den Tieren, die mit Lipoid allein vorbehandelt waren, und von denen wir 4 übrig behalten hatten, wurden auffallenderweise die gleichen Dosen der Mischungen, die bei den Serumtieren ohne jede Wirkung gewesen waren, nicht ganz glatt vertragen (vgl. Tab. IV, Gruppe II). 1 ccm Extrakt mit 1 : 40 Serum verursachte noch keine Veränderungen, dagegen riefen sowohl 1,0 ccm Extrakt mit 1 : 20 Serum, wie auch 2,0 ccm Extrakt mit 1 : 40 Serum leichte Erscheinungen (Gliederzuckungen, Husten,

Tabelle IV.

Versuchstiere, 24 Tage nach Abschluß der Vorbehandlung.

No.	Gew.	Gruppe I (mit Schweineserum allein vorbehandelt)	
29	365	1,0 ccm Extrakt + Schweineserum $^1/_{40}$	keine Erscheinungen
25	370	2,0 „ „ „ „ $^1/_{40}$	
26	350	2,0 „ „ + „ $^1/_{20}$	
		Gruppe II (mit Meerschweinchennierenextrakt allein vorbehandelt)	
16	450	1,0 ccm Extrakt + Schweineserum $^1/_{40}$	keine Erscheinungen
18	460	2,0 „ „ + „ $^1/_{40}$	Gliederzuckungen, Husten, nach 5 Min. Erholung
15	470	1,0 „ „ + „ $^1/_{20}$	leichte Zuckungen, Husten, Naseputzen
19	450	2,0 „ „ + „ $^1/_{20}$	typischer Schock mit Krämpfen u. Seitenlage, nach 20 Min. Erholung
		Gruppe III (mit Meerschweinchennierenextrakt + Schweineserum vorbehandelt)	
8	350	2,0 ccm Meerschweinchennierenextrakt	keine Erscheinungen
13	320	1,0 „ Extrakt + Kaninchenserum $^1/_2$	
7	340	1,0 „ Schweineserum $^1/_{40}$	
5	320	1,0 „ „ $^1/_{20}$	
14	370	1,0 „ Extrakt + Schweineserum $^1/_{40}$	Naseputzen, Kot- u. Urinabgang, starke Krämpfe mit Seitenlage. Erholung nach 10 Min.
11	320	2,0 „ „ + „ $^1/_{40}$	dgl.
1	360	1,0 „ „ + „ $^1/_{20}$	Krämpfe, † nach 15 Min. (Sektion: Lunge gebläht und hämorrhagisch. Blut flüssig, Herz schlägt)
10	340	2,0 „ „ + „ $^1/_{20}$	Krämpfe, † nach 15 Min. (Sektion: wie vorheriger Vers.)

Naseputzen) hervor. Ein Tier, das 2 ccm Extrakt mit 1 : 20 Serum erhalten hatte, bekam sogar einen richtigen Schock mit Krämpfen, Urin- und Kotabgang.

Diese Befunde stehen in einem gewissen Gegensatz zu den sonstigen Erfahrungen, nach denen ausschließliche Einspritzungen von Lipoid eine Antikörperbildung nicht hervorrufen soll.

Von dieser Tatsache nahmen ja gerade die Entdeckungen von Landsteiner und Simms auf dem Gebiete der heterogenetischen Antikörper sowie von Sachs, Klopstock und Weil auf dem der Wassermann-Reagine ihren Ausgangspunkt. Auch die Beobachtungen von A. Klopstock bei seinen Lipoid-Anaphylaxieversuchen sind in dieser Richtung negativ verlaufen. Er hat zwar nicht mit Tieren gearbeitet, die ausschließlich mit Lipoid vorbehandelt waren, wohl aber mit solchen, denen er getrennt Lipoid und Serum injiziert hatte. Schon diese zeigten keine erhöhte Empfindlichkeit gegen die Gemische.

Wir würden ohne weiteres glauben, daß es sich bei den von uns beobachteten geringfügigen Erscheinungen um zufällige Störungen gehandelt hätte, wenn sie in ihrer Intensität nicht genau nach der Höhe der Dosierung abgestuft gewesen wären. Trotzdem möchten wir wegen der Kleinheit des Materials keine bindenden Schlüsse aus unseren Beobachtungen ziehen, sondern beschränken uns darauf, die Aufmerksamkeit auf sie zu lenken. Vielleicht wäre es doch denkbar, daß eine so intensive Art der Präparierung, wie wir sie vorgenommen haben, auch bei ausschließlicher Lipoidvorbehandlung, an dem für die Anaphylaxie so empfindlichen Meerschweinchen eine gewisse Sensibilisierung bewirken kann. Vielleicht verhalten sich aber auch die Meerschweinchenlipoide, die wir benutzt haben, in dieser Richtung anders, als die Kaninchenlipoide bzw. das Cholesterin und Lezithin Klopstocks[1]). Eine gewisse Stütze finden unsere Beobachtungen bereits in Mitteilungen von Klopstock und Witebsky (11) sowie von Polettini (17). Erstere haben bei Kaninchen mit alkoholischen Bakterienextrakten ohne Beifügung von „Schlepperstoffen" Lipoidantikörper vom Charakter der Wassermann-Reagine erhalten; letzterer bei der gleichen Tierart durch alleinige Präparierung mit Cholesterin sogar anaphylaktische Antikörper gegen Lipoide[2]).

Von den Tieren, die wir mit den Lipoid-Serumgemischen präpariert hatten, haben wir zunächst eins mit Extrakt allein und ein anderes, um der Anaphylaxie gegen das präparierende Serum aus dem Wege zu gehen, mit einem Gemisch aus Extrakt und heterologem Serum (Kaninchenserum) gespritzt, haben

1) Die für die Einspritzungen dienende Lipoidverdünnung wurde jedesmal frisch hergestellt. Die Mitwirkung bakterieller Beimengungen war also auszuschließen.

2) Anm. bei der Korrektur: Siehe auch die eben erschienenen Arbeiten von Felix Klopstock (Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 104, S. 435) sowie von F. Georgi und Fischer (Klin. Wochenschr., 1927, No. 49).

aber — genau wie Klopstock — in beiden Fällen keinerlei Wirkungen beobachtet (vgl. Tab. IV, Gruppe III). Daraufhin gingen wir zur Injektion von Lipoid-Schweineserumgemischen über. Mit diesen erhielten wir unter Verwendung der gleichen Mengen, die von den Serumtieren ganz reaktionslos vertragen worden waren, die schwersten anaphylaktischen Erscheinungen:

Bei den kleineren Dosen von 1 und 2 ccm Extrakt mit $^1/_{40}$ ccm Serum schweren Schock, und bei den größeren von 1 und 2 ccm Extrakt mit $^1/_{20}$ ccm Serum Tod innerhalb weniger Minuten. Schweineserum ohne Lipoidzusatz rief selbst in der mit Lipoidzusatz tödlichen Dosis von $^1/_{20}$ ccm keinerlei Erscheinungen hervor.

Damit hätten sich genau die gleichen Resultate, wie sie A. Klopstock bei der Sensibilisierung gegen **artfremdes** Lipoid erhalten hat, auch bei der gegen **arteigenes** Lipoid ergeben: Bei Tieren, die mit Gemischen von arteigenem Lipoid und Schweineserum vorbehandelt waren, ließen sich durch Reinjektion der gleichen Gemische schwere anaphylaktische Erscheinungen auslösen; und zwar mit Dosen, die für normale oder ausschließlich mit Schweineserum präparierte Tiere absolut harmlos waren, und deren Einzelkomponente auch bei den mit Gemisch sensibilisierten Tieren sich unwirksam verhielten. Wenn demnach die oben mitgeteilten Resultate Klopstocks, gestützt durch seine weiteren Untersuchungen über die Spezifität der Erscheinungen und das Vorkommen einer Antianaphylaxie, als Beweis für eine Lipoidanaphylaxie aufzufassen sind, so darf man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß bei unseren Versuchen eine Anaphylaxie gegen arteigene Lipoide zustande gekommen ist.

Einige Fragen wären allerdings noch kurz zu erörtern: Bei unseren Versuchen fällt auf, daß die mit Schweineserum allein oder mit Gemischen aus Schweineserum und Lipoid vorbehandelten Meerschweinchen gegen eine spätere Reinjektion des Serums wenig empfindlich waren. Während die von Klopstock präparierten Meerschweinchen bei der Reinjektion meist weniger als 1 : 40 oder sogar 1 : 80 Serum vertrugen, haben wir nach 1 : 40 und selbst nach 1 : 20 ccm keine anaphylaktischen Erscheinungen auftreten sehen. Leider reichte, wie gesagt, unser Tiermaterial nicht dazu aus, Prüfungen mit noch höheren Dosen vorzunehmen. Wir können daher nichts darüber aussagen, ob sich unsere Tiere zur Zeit der

Reinjektionen überhaupt im Zustande der Sensibilisierung befanden. Es wäre gewiß nach den Untersuchungen von Rosenau und Anderson, Besredka und Steinhard u. a. (s. Doerr, S. 1084) auch denkbar, daß die Tiere durch die täglich über lange Zeit hinaus wiederholten Injektionen von vornherein in einen gegen das Serum gerichteten antianaphylaktischen Zustand überführt worden wären, in dem sie sich zur Zeit der Reinjektion — 25 Tage nach der letzten präparierenden Einspritzung — noch befunden hätten. Wir würden dann durch diese besondere Art der Präparierung die gleiche günstige Konstellation erreicht haben, wie sie Klopstock in vielen Fällen absichtlich herbeigeführt hat. Er mußte nämlich bei denjenigen mit Gemisch präparierten Tieren, bei denen eine zu starke Serumüberempfindlichkeit bestand, zur Desensibilisierung zunächst eine Vorinjektion mit einer untertödlichen Dosis ausführen, bevor er eine zur Auslösung des Lipoidschocks genügende Serummenge im Gemisch verabreichen konnte. Die Verwertung der von uns erzielten Resultate wird durch diese Verhältnisse kaum beeinträchtigt, da selbst bei Annahme völligen Fehlens jeder Serumüberempfindlichkeit die Lipoidwirkung in gleicher Weise, wie bei Klopstock sicher gestellt werden konnte.

Daß es sich bei dieser Wirkung nur um die Summation bzw. „Potenzierung" zweier Schädigungen, nämlich eines unterschwelligen anaphylaktischen Serumschocks und einer primären, gleichfalls an sich unterschwelligen Lipoidtoxizität gehandelt hat, ist ebenso wie bei Klopstock deswegen unwahrscheinlich, weil man dann auch bei den mit Serum allein präparierten Tieren dieselben Erscheinungen hätte erwarten dürfen. Und so glauben auch wir, daß die Vorbehandlung mit dem Lipoid eine große Rolle für die Auslösbarkeit der Schockwirkung spielt. Wir müßten dann entweder annehmen, daß bei der Präparierung mit dem Lipoid-Serumgemisch trotz Ausbleibens der Serumanaphylaxie eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen das gleichzeitig mitgespritzte Lipoid zustande gekommen ist, oder daß zwar auch gegen das Lipoid ein Stadium der Unempfindlichkeit eingetreten, aber schneller vorübergegangen bzw. weniger stark ausgeprägt gewesen ist.

Man könnte vielleicht zögern, diese Ueberempfindlichkeit gegen arteigene Lipoide auf eine Wirkung anaphylaktischer Antikörper zurückzuführen, und zwar aus dem Gedanken heraus, daß solche Antikörper — wenn sie überhaupt zur Ausbildung

kommen (horror autotoxicus, Ehrlich) — schon im Augenblick des Entstehens an die Lipoide des Körpers gebunden werden müßten und für anaphylaktische Reaktionen nicht mehr zur Verfügung stehen könnten. Um diesem Einwand zu begegnen, müßte man sich den Vorgang in der gleichen Weise erklären, wie sich Sachs, Klopstock und Weil das Ausbleiben anaphylaktischer Erscheinungen bei der Autolipoid-Serumbehandlung ihrer Kaninchen deuten (s. A. Klopstock) und müßte annehmen, daß die Organlipoide des lebenden Organismus in ihrem natürlichen Verbande durch das körpereigene Eiweiß larviert und der Einwirkung der gebildeten Antikörper entzogen sind.

Endlich könnte noch die Tatsache, daß sich bei unseren Versuchstieren Lipoid-Antikörper in vitro nicht haben nachweisen lassen (vgl. Teil I), zu Bedenken gegen die Annahme derartiger anaphylaktischer Antikörper Anlaß geben, doch weist schon Klopstock, bei dem der Gegensatz zwischen den Versuchsergebnissen in vitro und in vivo in analoger Weise zu Tage getreten ist, diesen Einwand zurück. Seiner Meinung nach brauchen Lipoidantikörper, die beim Meerschweinchen für die Anaphylaxie genügen können, im Serum nicht direkt nachweisbar zu sein, sei es, daß sie in zu geringer Menge gebildet werden, oder sei es, daß sie rasch eine Speicherung in den Zellen und Geweben (als dem Sitz der anaphylaktischen Reaktion) erfahren. Zudem ist man ja auch schon bei der Eiweiß-Anaphylaxie des Meerschweinchens bis zu einem gewissen Grade ähnlichen Verhältnissen begegnet.

Zusammenfassung.

1) Es wurden eine größere Zahl von Meerschweinchen nach der von Sachs, Klopstock und Weil beim Kaninchen angewandten Methodik mit Gemischen aus alkoholischen Extrakten arteigener Organe und Schweineserum behandelt. Positive Seroreaktionen nach Wassermann, Sachs-Georgi und Meinicke (Trübung) wurden nicht erzeugt.

2) Diese Tiere und die dazu gehörigen Serum- und Lipoidkontrollen wurden nach einem Intervall von 3½ Wochen auf Ueberempfindlichkeit gegenüber Autolipoid-Serumgemischen geprüft. Sie reagierten auf Dosen, die für normale oder bloß mit Serum vorbehandelte Tiere unwirksam waren, mit schwerstem, selbst tödlichem Schock, während Serum und Lipoid allein in der

gleichen Dosis keine Wirkung ausübten. Wir haben somit bei arteigenen Lipoiden die gleichen Resultate erhalten, wie sie Klopstock nach Präparierung mit artfremden erzielt und als Lipoidanaphylaxie aufgefaßt hat.

Auch einige mit Lipoid allein vorbehandelte Tiere zeigten auf Einspritzung der Gemische leichte Schockerscheinungen; doch müßten diese Versuche an einem größeren Tiermaterial wiederholt werden.

Literatur.

1) Bruck, C., Handb. der Serodiagnose der Syphilis. Berlin 1924.
2) Cuccia, zit. nach Sachs, H., und Klopstock, A., Deutsche med. Wochenschrift, 1927, No. 10.
3) Doerr, in Kolle-v. Wassermann, Handb. der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. Jena 1913, Bd. II, 2, S. 1084.
4) Förtig, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 52, 1927, S. 328.
5) Frei und Grünmandel, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 51, 1927, S. 517.
6) Friedemann, U., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 1910, S. 279.
7) Hecht und Schubert, Deutsche med. Wochenschr., 1925, No. 52, S. 2151.
8) Henry et Leblois, ref. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskr., Bd. 22, 1927, S. 45.
9) Keller und Dölter, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 52, 1927, H. 1/2, S. 1.
10) Klopstock, A., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 48, 1926, S. 97 u. 141.
11) Klopstock und Witebsky, Klin. Wochenschr., 1927, S. 119.
12) Konitzer, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 30, 1920, S. 373.
13) Landsteiner und Simms, Journ. of exp. Med., Vol. 38, 1923, p. 127.
14) Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 1910, S. 309.
15) Martin, Derm. Zeitschr., Bd. 46, 1926, S. 176.
16) Nakano, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 76, 1914, S. 39.
17) Polettini, ref. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Ref., Bd. 86, 1927, S. 465.
18) Sachs, H., und Klopstock, A., Deutsche med. Wochenschr., 1927, No. 10, S. 394.
19) Sachs, Klopstock und Weil, ebenda, 1925, No. 15, S. 589 und No. 25, S. 17.
20) Shibata, Klin. Monatsblätter f. Augenheilkd., Bd. 78, 1927, S. 770.
21) Wassermann, A. v., Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 9, S. 193.
22) Weil, A. J., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 46, 1926, S. 81.
23) Weil, E., Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 33, S. 966.

Lebenslauf.

Ich, Magdalene Lydia Henning geb. Menke, wurde am 18. Mai 1899 zu Bielefeld in Westfalen geboren. Ich besuchte die Realgymnasien zu Berlin-Schöneberg und Hirschberg in Schlesien, wo ich am 10. März 1920 das Zeugnis der Reife erhielt. Anschließend studierte ich Medizin an den Universitäten Berlin, Jena, Innsbruck und Breslau. Hier bestand ich am 30. Juni 1925 die ärztliche Prüfung mit „sehr gut". Während des praktischen Jahres arbeitete ich an der Universitäts-Hautklinik zu Breslau und an der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin. Nach erlangter Approbation am 1. Juli 1926 war ich als Volontärin am Robert-Koch-Institut zu Berlin tätig, wo ich mich serologisch und bakteriologisch ausbildete. Vom 1. März 1927 bis 15. September 1927 war ich als Volontärassistentin an der Universitäts-Hautklinik zu Breslau tätig, darauf seit 1. Oktober 1927 nach meiner Verheiratung mit dem Assistenzarzt Dr. Norbert Henning an der Universitäts-Hautklinik zu Leipzig. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.